

UNTERSUCHUNGEN ÜBER
SCHWANKUNG ODER KONSTANZ
DES RETICULOCYTENSPIEGELS BEIM MEERSCHWEINCHEN

von

WERNER BRAKEL

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNTERSUCHUNGEN ÜBER
SCHWANKUNG ODER KONSTANZ
DES RETICULOCYTENSPIEGELS BEIM MEERSCHWEINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

WERNER BRAKEL

aus Hamburg

MAINZ 1964

Referent: Privatdozent Dr. Friederici
Korreferent: Professor Dr. Duesberg
Dekan: Professor Dr. Thomsen
Tag der mündl. Prüfung: 21. Juli 1964



Gesamtherstellung: DITTERS BÜRODIENST MAINZ

EINLEITUNG

Die erste Beschreibung von "reticulierten Erythrocyten" erfolgte durch Ehrlich im Jahre 1880. Seit dieser Zeit haben sich zahlreiche in- und ausländische Autoren mit dem Problem der Reticulocyten befaßt. Viele Arbeiten sind über die vitalgranulierten Erythrocyten erschienen und erscheinen auch heute noch. Das zeigt die große Bedeutung, die man dieser Art von roten Blutkörperchen beimißt. Hat man doch durch sie eine klinisch und laboratoriumstechnisch einfache und unkomplizierte Methode erhalten, Einblick in den Funktionszustand des roten blutbildenden Knochenmarkes zu erlangen. Auch gewisse Therapieerfolge, zum Beispiel bei der Behandlung von Anämien, lassen sich mit ihrer Hilfe beurteilen und verfolgen. Mit dem Fortschritt der Technik konnten auch die Laboratoriumsgeräte und damit die Untersuchungsmöglichkeiten immer mehr verfeinert werden. Hierdurch gelang es, unsere Kenntnisse über die Reticulocyten erheblich zu vertiefen. So war es zum Beispiel in den letzten Jahren möglich, durch chemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen die genaue morphologische und chemische Struktur der Substantia reticulofilamentosa, die ja das Kennzeichen der Reticulocyten darstellt, aufzuklären.

Die Reticulocyten wurden bald nach ihrer Entdeckung als jugendliche Erythrocyten erkannt. Man setzte sie, besser gesagt, die Höhe des Reticulocyten spiegels im strömenden Blute, in Beziehung zur Erythropoese. Die Erhöhung ihrer Zahl im Blut, so wurde allgemein gesagt, sei gleichbedeutend mit gesteigerter Erythropoese, Verminderung bzw. Fehlen der Reticulocyten sei der Ausdruck für ein Nachlassen bzw. völliges Darniederliegen der Blutneubildung. Gegen diese klare und zunächst einleuchtende Formulierung sind nun im Laufe der Zeit verschiedene Bedenken erhoben worden. So gibt Fischer (5) als mögliche Ursachen einer Reticulocytose neben gesteigerter Erythropoese auch noch vermehrte Ausschwemmung und verlängerte Reifungszeit der Reticulocyten an. Abasov (1) und einige andere Autoren warnen vor der Gleichsetzung von Reticulocytose und gesteigerter Erythropoese.

Bei der Beurteilung der Reticulocytosen trat noch eine weitere Schwierigkeit auf. Um die Reticulocytenwerte vergleichen und beurteilen zu können, mußte die Höhe des physiologischen Reticulocyten spiegels bekannt sein. Die von den einzelnen Autoren angegebenen Normalwerte über die Höhe des Reticulocyten spiegels im peripheren Blute gesunder Individuen wichen aber ganz erheblich voneinander ab. Wie groß diese Differenz war, zeigen die Angaben

von Rosin und Biebergeil (18), die bei 20 ‰ lagen, einerseits, und von Nægeli (15) mit 1 ‰ andererseits. Nun ist sicher ein großer Teil dieser Differenzen dadurch zu erklären, daß bei der Zählung der Reticulocyten verschiedene Färbe- und Zählmethoden verwendet wurden. Diese Fehlerquelle ließ sich leicht beseitigen. Aber trotzdem gelang es nicht, einen eindeutigen Normalwert für den Reticulocytengehalt des strömenden Blutes anzugeben. Deshalb wurde verschiedentlich die Frage aufgeworfen, ob denn der Reticulocyten Spiegel im peripheren Blut überhaupt eine konstante Größe darstelle oder vielleicht in der Norm schon beträchtlichen Schwankungen unterworfen sei. In zahlreichen Arbeiten wurde dieser Behauptung nachgegangen. Es konnte eine große Anzahl endogener und exogener Faktoren ermittelt werden, die Einfluß auf die Höhe der Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten haben. Mineralien, Hormone, Vitamine, UV-Strahlen und Röntgenstrahlen sind einige davon. Aber auch bei Versuchsanordnungen, bei denen alle diese Einflüsse weitgehend ausgeschaltet werden konnten, blieben noch ganz erhebliche Reticulocyten Schwankungen bestehen. Speziell diese Schwankungen, für die auf den ersten Blick keine Ursachen angegeben werden können, wurden in vielen Arbeiten eingehend untersucht, um festzustellen, ob sie völlig regellos verlaufen oder bestimmten Gesetzmäßigkeiten unterliegen. Es fanden sich die verschiedensten temporären Einflüsse auf die Reticulocytenzahl. Diesing (3) beobachtete jahreszeitliche periodische Schwankungen der Reticulocytenwerte beim Menschen, Barbier (2) fand verschiedene Tageswerte bei Zählung der vitalgranulierten Erythrocyten des Menschen an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen immer zur selben Zeit. Schließlich sind vor einigen Jahren Arbeiten erschienen, in denen die Zahl der Reticulocyten im strömenden Blute zur Tageszeit in Beziehung gesetzt wird. Diese "tagesperiodischen Spontanschwankungen" der Reticulocyten wurden von Rauschelbach (17) bei gesunden und kranken Menschen, von Goldeck und Heinrich (7) bei der Laboratoriumsratte gefunden. Auch Siegel (24) legt seiner Arbeit diesen Tagesrhythmus zugrunde.

In der folgenden Arbeit sollen nun die Reticulocytenverhältnisse beim Meerschweinchen Gegenstand eingehender Untersuchungen sein. Da das Meerschweinchen als Laboratoriumstier häufig bei allerlei Versuchen, auch bei hämatologischen, Verwendung findet, wäre es wünschenswert zu erfahren, ob die Zahl der Reticulocyten speziell bei diesem Tier einen konstanten Wert darstellt, ob sie irgendwelchen unregelmäßigen Schwankungen unterliegt oder ob sie gar die oben erwähnten tagesperiodischen Spontanschwankungen mit dem 24-Stundenrhythmus aufweist.

Unsere Aufgabe bestand also darin, durch fortlaufende Zählung der Reticulo-

cyten über einen längeren Zeitraum in regelmäßigen Abständen Konstanz oder Schwankungen der Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten festzustellen, die erhaltenen Werte graphisch darzustellen und den Verlauf der so erhaltenen Abbildungen zu beurteilen.

Im Falle eines Auftretens von Schwankungen mußte außerdem untersucht werden, ob es sich um echte Schwankungen der Höhe des Reticulocytenpiegels handelt, oder ob die ermittelten Werte in den Rahmen der statistisch errechneten Zufallsschwankungen fallen.

METHODIK

Zum Anfärben der Reticulocyten wurde das Ausstrichverfahren nach Schilling (21) verwendet. Nach sorgfältiger Reinigung und Entfettung wurden die Objektträger gleichmäßig mit einem Tropfen einer 1%igen alkoholischen Brillantkresylblaulösung bestrichen. Die Farbstofflösung trocknete an der Luft ein.

Die Blutentnahme beim Meerschweinchen geschah in der von Schermer (20) angegebenen üblichen Art und Weise. An den Ohren wurden die Haare abrasiert. Eine Vene an der Dorsalseite des Ohres ritzen wir mit einer Injektionskanüle an. In den meisten Fällen traten jetzt spontan einige Tropfen Blut aus. War das nicht der Fall, so wurde das Ohr durch Einreiben mit Xylollösung hyperämisch gemacht. Mit einem Deckgläschen übertrugen wir einen Blutstropfen auf einen wie oben beschrieben vorbereiteten Objektträger und strichen ihn möglichst dünn und gleichmäßig aus. Der Ausstrich wurde anschließend für 10 Minuten in eine feuchte Kammer gelegt, dann trocknete er an der Luft an. Wir betrachteten die fertigen Präparate mit Ölimmersion, Vergrößerung 1:1000.

Bei jeder Untersuchung wurden zwei Ausstriche angefertigt und auf jedem von ihnen 1000 Erythrocyten ausgezählt. Die darin enthaltenen Reticulocyten wurden in ‰ angegeben. Zu jedem Entnahmezeitpunkt wurden also pro Tier 2000 Erythrocyten ausgezählt. Die einzelnen Blutentnahmen erfolgten jeweils im Abstand von drei Stunden.

Entsprechend der Einteilung der Reticulocyten nach Heilmeyer (8) in fünf Reifungsstadien, kenntlich durch die verschiedene Anordnung der Substantia granulofilamentosa, wurden diese einzelnen Gruppen getrennt ausgezählt. Die Reticulocyten der Gruppen 0, 1 und 2 faßten wir als Jugendformen auf, addierten sie und gaben sie in ‰ der Gesamtreticulocytenzahl als "Linksverschiebung" (LV) an.

Die durch die Auszählung erhaltenen Zahlen wurden in eine Tabelle aufgenommen und anschließend in Form einer Kurve graphisch dargestellt, wobei die Abszisse die Uhrzeit der jeweiligen Blutentnahme und die Ordinate die Zahl der Reticulocyten in ‰, sowie den Grad der Linksverschiebung in ‰ angeben. Bei jeder Auszählung wurde aus den einzelnen Reticulocytenwerten ein Mittelwert errechnet und mit Hilfe statistischer Tafeln (12a) die Amplitude des dreifachen Standard-Fehlers ermittelt. Der so erhaltene Fehlerbereich, der den Rahmen der Zufallsschwankungen, wie er bei Auszählung von 2000 Erythrocyten unvermeidlich ist, ausdrückt, wurde in Form eines schraffierten Bandes in die Abbildungen mit eingezeichnet.

Individuelle Fehler wurden dadurch weitgehend ausgeschaltet, daß ich alle Arbeiten persönlich vornahm, immer die gleichen Farblösungen und dieselben Geräte verwendete.

VERSUCHSERGEBNISSE

Die erste Versuchsserie wurde mit fünf ausgewachsenen Meerschweinchen durchgeführt, die man durch ihre verschiedene Farbe gut voneinander unterscheiden konnte. Um einen brauchbaren Ausgangswert zu erhalten und zugleich einen Vergleich mit den in der Literatur (20; 12) angegebenen Werten zu haben, wurden zuerst die Normalwerte der Reticulocytenzahlen und des Hämoglobins im strömenden Blute ermittelt. Die folgende Tabelle gibt diese Werte wieder.

Tabelle 1

	Gewicht in Gramm	Hämoglobin in g/100 ccm	Hämoglobin in ‰	Reticulocyten in ‰
Tier A	900	12,8	80,0	175,0
Tier B	810	14,0	87,5	9,5
Tier C	875	16,7	104,3	5,0
Tier D	760	11,3	70,5	26,5
Tier E	800	13,5	84,5	15,0

Die von uns gefundenen Normalwerte für die Reticulocyten lassen sich also durchaus mit den von anderen Autoren angegebenen Werten vergleichen. So ermittelte Schermer (20) die Zahl der Reticulocyten beim Meerschweinchen

mit 5 - 15‰ für erwachsene Tiere. Flaum (12) fand Zahlen von 20‰ und mehr. Einzig das Tier A fällt durch seinen hohen Reticulocytengehalt von 175‰ aus dem Rahmen. Da alle fünf Tiere unvorbehandelt waren, das heißt, vorher nicht bei anderen Versuchen verwendet wurden, kann man einen Blutverlust nach Aderlaß, durch den der hohe Wert erklärlich wäre, ausschließen. Welche Ursache der Anämie zugrunde liegt, ließ sich nicht feststellen, jedoch zeigt der hohe Reticulocytenwert, daß eine gute Regeneration der Erythropoese vorhanden ist. Da es bei dieser Arbeit nicht um die Bestimmung eines exakten Reticulocytenwertes geht, sondern vielmehr die Schwankungen in der Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten im peripheren Blut Gegenstand der Betrachtungen sind, wurde das Tier A nicht aus der Versuchsreihe entfernt, sondern darin belassen.

Vergleichen wir nun noch kurz die Hämoglobinwerte: Schermer (20) gibt als Normalwert 88-106% an. Er zitiert in seiner Arbeit noch einige andere Autoren: Kleinberger 82-125%, Gabbi 94-100%, Wirth 70-101% und einen absoluten Wert, ermittelt mit dem Hellige-Hämometer, von 13,9 g%. Die bei unseren Versuchen bestimmten Werte (70,5-104,3%) liegen alle innerhalb dieses Bereiches.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die von uns ermittelten Werte des physiologischen Reticulocyten- und Hämoglobingehaltes voll und ganz mit den von den oben genannten Autoren festgestellten Größen übereinstimmen. Diese Tatsache spricht für die Genauigkeit und Fehlerfreiheit der Arbeitsmethoden, die bei den folgenden Versuchen Verwendung fanden.

Nun wäre es wenig sinnvoll gewesen, bei dem relativ niedrigen Wert von durchschnittlich 11‰ Reticulocyten im Blute der gesunden Tiere nach einer Schwankung zu suchen. Die eventuell gefundenen Werte wären so niedrig gewesen, daß sie sich auf jeden Fall innerhalb der Fehlerbreite des Verfahrens bewegt hätten. Sie wären deshalb nicht als Ergebnis in Frage gekommen. Entsprechend dem Gedankengang, daß sich bei einer gesteigerten Erythropoese, und damit einem erhöhten Reticulocyten Spiegel, die Amplitude einer vorhandenen Schwankung ebenfalls vergrößern würde und deshalb besser zur Geltung käme, wurden die Tiere anämisch gemacht. Zuerst erzeugten wir nur eine leichte Anämie. Durch Herzpunktion entnahmen wir den Meerschweinchen jeweils 5 ccm Blut. Schermer gibt das durchschnittliche Blutvolumen des Meerschweinchens mit 5,8% des Körpergewichtes an. Damit haben wir unseren Tieren also ungefähr 1/10 ihres Blutvolumens abpunktiert. Vier Tage später waren die Hämoglobinwerte wie folgt gesunken:

Tier A	von 12,8 auf 10,2 g%
Tier B	von 14,0 auf 11,2 g%
Tier C	von 16,7 auf 11,2 g%
Tier D	von 11,3 auf 9,8 g%
Tier E	von 13,5 auf 12,1 g%

Im Durchschnitt sind die Hämoglobinwerte also um 2,3 g% abgefallen. Es ist bemerkenswert, wie unterschiedlich die einzelnen Tiere auf die gleiche Noxe reagiert haben. Der Reticulocytenspiegel ist durch die gesteigerte Erythropoese angestiegen, außer bei Tier A, bei dem er durch den oben erwähnten unklaren Prozeß, der im Abklingen begriffen sein muß, gesunken ist. Da es bei unserer Arbeit, wie bereits erwähnt wurde, auf die Feststellung von eventuell vorhandenen Schwankungen ankommt, wurde das Tier A nicht aus der Versuchsreihe entfernt. Die folgende Aufstellung zeigt die Änderung der Reticulocytenwerte nach der Herzpunktion.

Tier A	von 175,0 auf 63,5 ‰ Reticulocyten
Tier B	von 9,5 auf 37,0 "
Tier C	von 5,0 auf 21,0 "
Tier D	von 26,5 auf 41,0 "
Tier E	von 15,0 auf 21,0 "

Jetzt wurden die Reticulocyten über einen Zeitraum von 43 Stunden, im Abstand von jeweils 3 Stunden, ausgezählt. Die folgende Tabelle gibt diese Werte wieder. In der oberen Zahlenreihe stehen immer die Reticulocytenwerte des betreffenden Tieres, ausgedrückt in ‰, in der unteren Reihe der Grad der Linksverschiebung in %. Letzterer wurde folgendermaßen ermittelt:

Der charakteristische Bestandteil der Reticulocyten ist bekanntlich die Substantia granulofilamentosa, eine Substanz plasmogener Herkunft. Chemisch besteht sie aus Ribonukleinsäure, Lipoiden, Atmungsfermenten, Calcium und Magnesium (23). Die Substantia granulofilamentosa durchzieht als feines Netzwerk das Cytoplasma. Sie zeigt aber keine einheitliche Anordnung, sondern tritt in verschiedenen Formen auf. Beim Normoblasten umgibt sie als dichtes Gebilde den Zellkern. Je weiter die Reifung der roten Blutzellen fortschreitet, um so mehr löst sich das Netzwerk auf, wird immer lockerer und geht schließlich völlig verloren. Reifung der Reticulocyten ist also gleichbedeutend mit Verlust der Substantia granulofilamentosa. Nimmt man nun die verschiedenen Anordnungen des Netzwerkes als Kriterium, so kann man die Reticulocyten in verschiedene Reifungsgruppen einteilen. Allgemein durchgesetzt hat sich die Einteilung nach Heilmeyer (8) mit folgender Gliederung:

- Gruppe 0 = Normoblast
 Gruppe 1 = Knäuelform
 Gruppe 2 = Netzform
 Gruppe 3 = unvollständige Netzform
 Gruppe 4 = Körnchenform

Die Gruppen 0, 1 und 2 stellen also besonders jugendliche Reticulocyten dar, während die Gruppen 3 und 4 die reifen Formen einschließen. Erstere finden wir vor allem im Knochenmark, letztere kommen unter physiologischen Verhältnissen im peripheren Blut vor. Ändert sich die Zusammensetzung der Reticulocyten im Blut, indem der Anteil der Jugendformen zunimmt, so kann man hier, wie beim weißen Blutbild, von einer "Linksverschiebung" sprechen. Wir haben die Gruppen 0, 1 und 2 zusammengezählt und diesen Wert zur Gesamtzahl der Reticulocyten in Beziehung gesetzt. Dieses Ergebnis, ausgedrückt in %, ergibt den Grad der Linksverschiebung (LV).

Tabelle 2

Zeit	11	14	17	20	23	2	5	8	11	14	17	20	23	2	5	8	11 h
A % Ret.	64	56	72	93	87	82	78	100	103	99	89	83	113	83	95	116	101
A % LV.	22	46	40	35	23	12	5	8	22	16	14	12	10	17	9	8	5
B % Ret.	37	33	42	35	41	36	36	35	31	37	21	21	40	45	43	38	29
B % LV.	18	3	8	13	13	20	28	13	23	11	24	17	39	18	21	21	28
C % Ret.	21	15	14	14	19	20	14	25	17	26	28	20	20	17	16	26	28
C % LV.	38	10	11	39	32	18	25	30	24	20	18	33	35	30	31	35	18
D % Ret.	41	18	29	30	24	26	17	22	25	26	21	16	24	24	18	25	28
D % LV.	26	9	16	10	11	20	21	19	20	18	10	13	15	26	14	20	13
E % Ret.	21	11	20	17	19	22	17	25	21	23	26	19	24	36	28	31	28
E % LV.	31	23	30	12	30	27	36	25	17	22	23	19	19	13	15	19	13

Die in der obigen Tabelle angegebenen Werte werden anschließend graphisch dargestellt (Abbildungen 1-5). Die obere Kurve zeigt, analog der Tabelle, die Gesamtzahl der Reticulocyten in %, die untere Kurve den Grad der Linksverschiebung (LV) in %.

Bei allen fünf Abbildungen fällt zunächst auf, daß die gefundenen Reticulocatenwerte der einzelnen Tiere nicht konstant sind, sondern Schwankungen

aufweisen.. Keine dieser Schwankungen reicht aber über das schraffierte Band hinaus, das den statistisch ermittelten Bereich der Zufallsschwankungen darstellt. Nur bei Tier A liegen die Anfangswerte deutlich unter, die Schlußwerte deutlich über dem Fehlerbereich. Das hat seinen Grund in der noch ansteigenden Tendenz des Reticulocytenpiegels dieses Tieres und ist natürlich als periodische Schwankung nicht zu werten.

Rauschelbach (17) fand beim Menschen und Goldeck und Heinrich (7) bei der Ratte einen ausgeprägten 24-Stundenrhythmus im Verlauf der Reticulocytenkurve. Die beiden Autoren beschreiben übereinstimmend Maxima jeweils in den Abendstunden und Minima in der Nacht bzw. in den frühen Morgenstunden. Diese zeitabhängigen Schwankungen in der Reticulocytenzahl kehren bei den Versuchen der beiden Autoren regelmäßig wieder. Beobachtungen dieser Art konnten bei unseren Versuchen nicht bestätigt werden. Die Reticulocytenkurven verlaufen zwar unregelmäßig, jedoch bei den einzelnen Tieren nicht gleichsinnig. Würde es sich außerdem um echte Schwankungen in der Tätigkeit des Knochenmarkes handeln, so müßten die Kurven eindeutig den Bereich der Zufallsschwankungen, der mit Hilfe statistischer Tafeln ermittelt wurde und durch das schraffierte Band dargestellt wird, überschreiten. Das ist aber nicht der Fall. Die hier auftretenden Unterschiede sind also reine Zufallsschwankungen.

Vergleichen wir die Reticulocytenkurven der einzelnen Versuchstiere noch einmal genau mit den Entnahmezeiten. Zu diesem Zweck wurde, um eine eventuell vorhandene zeitliche Beziehung deutlich zu machen, von allen fünf Tieren eine Durchschnittskurve angefertigt. Dabei addierten wir die entsprechenden Reticulocytenwerte der einzelnen Meerschweinchen bei jeder Entnahmezeit und teilten das Ergebnis durch fünf. Die so erhaltenen Mittelwerte veranschaulicht die Abbildung 6. Würden zeitliche Zusammenhänge im Sinne von Rauschelbach und Goldeck bestehen, so müßten sie bei dieser Abbildung deutlich werden. Das ist aber nicht der Fall. Wir finden vielmehr ebenfalls unregelmäßige Schwankungen ohne jede zeitliche Abhängigkeit und vor allem ohne den oben erwähnten 24-Stundenrhythmus.

Vergleichen wir nun die Kurven der einzelnen Versuchstiere miteinander mit der Frage, ob die Kurven einen etwa gleichsinnigen Verlauf haben, so müssen wir auch das verneinen.

Barbier (2) und Scheng (19) hatten bei ähnlichen Versuchen zwar unregelmäßig verlaufende Reticulocytenkurven gefunden, die aber bei den einzelnen Versuchspersonen auffallend kongruent verliefen. Sie vermuteten die Existenz

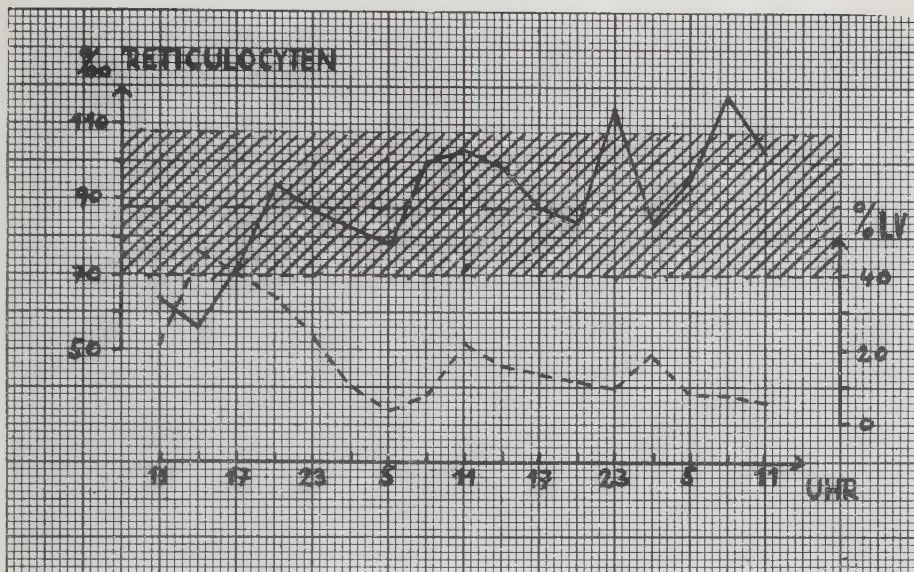


Abb. 1 : Tier A

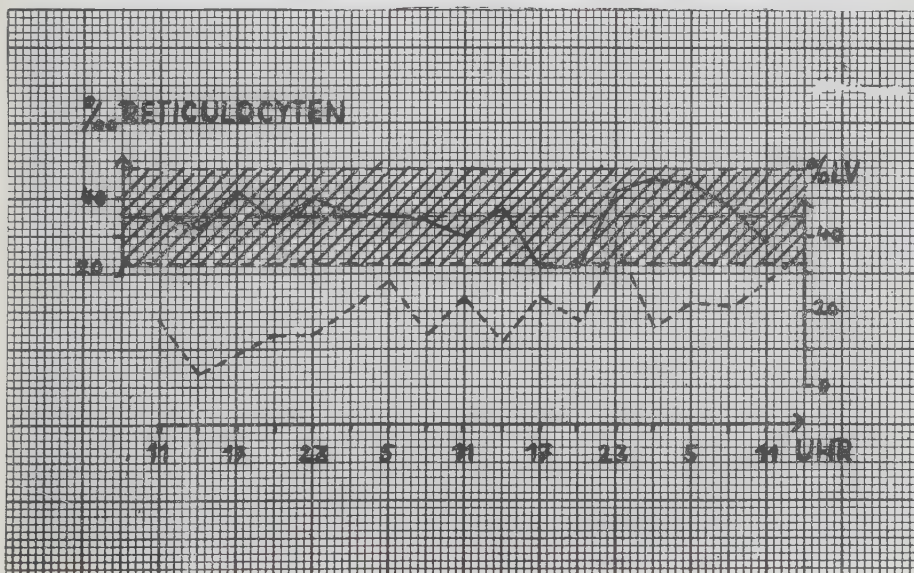


Abb. 2 : Tier B

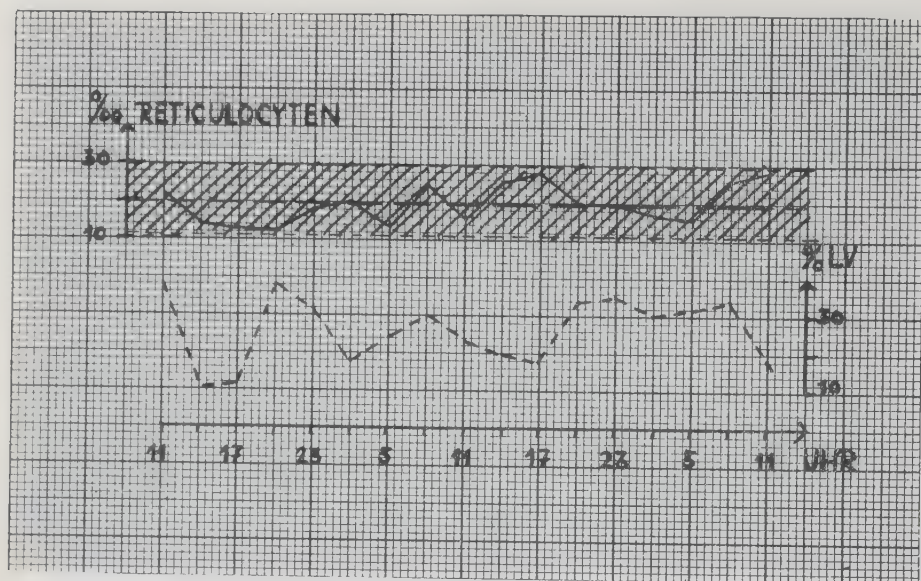


Abb. 3 : Tier C

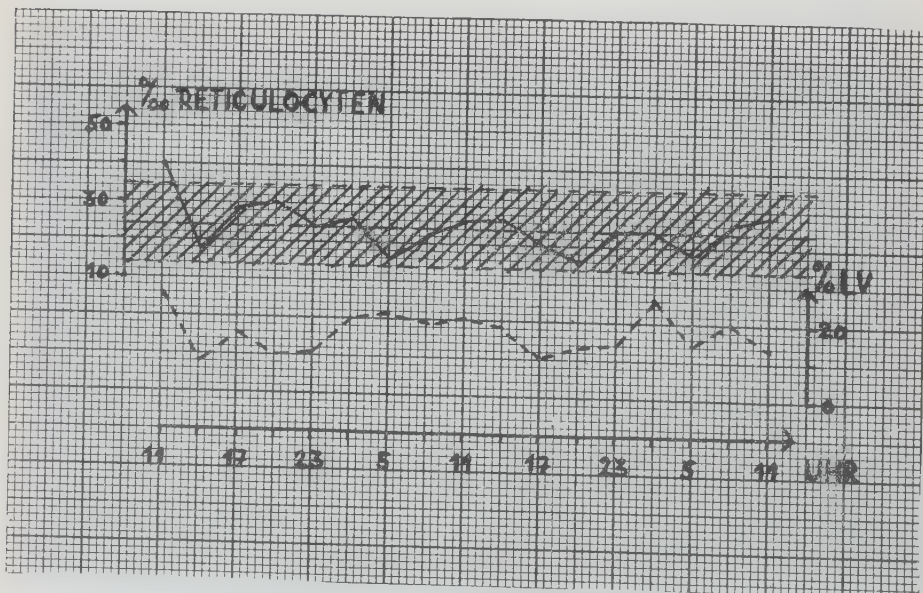


Abb. 4 : Tier D

% RETICULOCYTEN

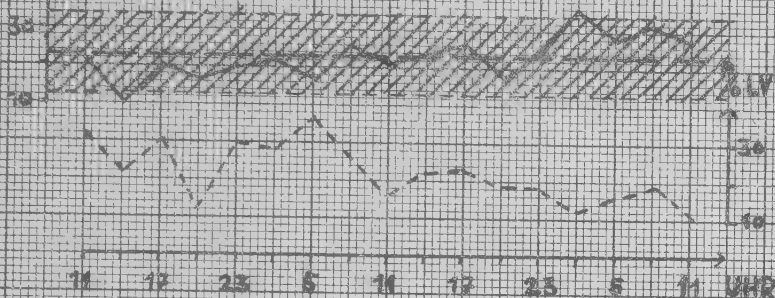


Abb. 5 : Tier E

% RETICULOCYTEN

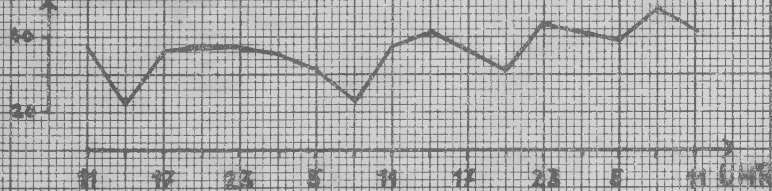


Abb. 6 : Mittelwerte der Abb. 1 - 5

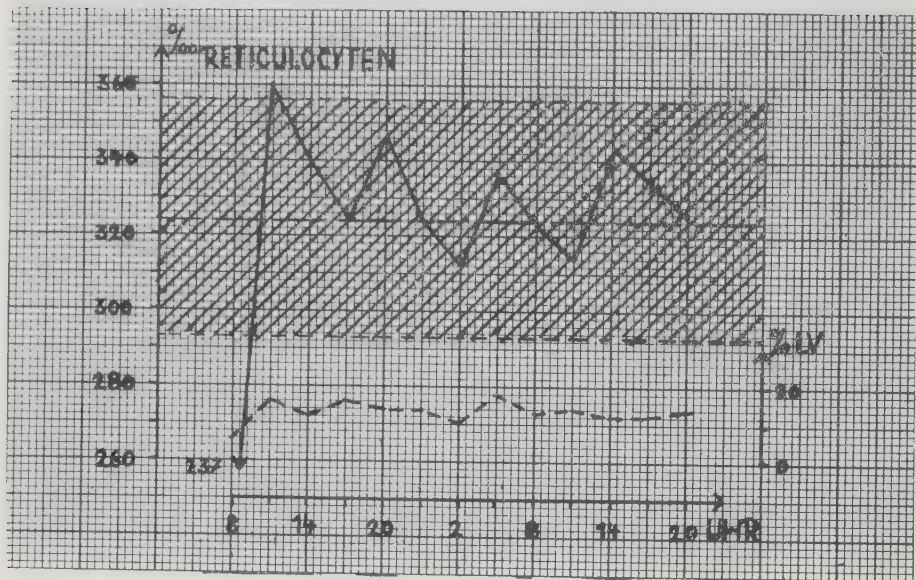


Abb. 7 : Tier A

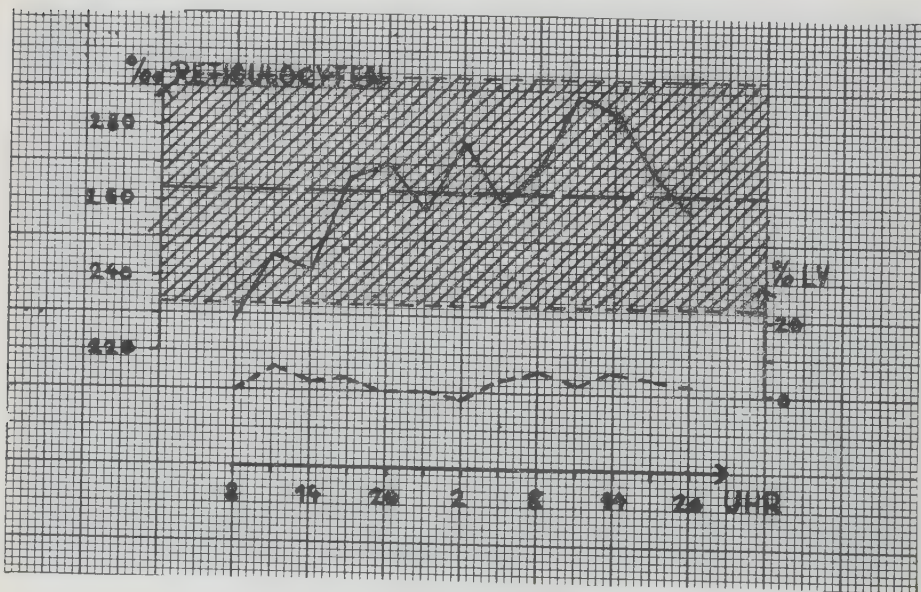


Abb. 8 : Tier B

eines übergeordneten Regulationsfaktors. Es konnten hier nur solche Einflüsse wirksam sein, die mehrere Personen gleichzeitig trafen. Hierfür kamen allein kosmische Faktoren in Frage. Die beiden Autoren schrieben besonders dem Luftdruck die entscheidende Rolle zu.

Bei unserer Versuchsreihe wurde kein kongruenter Kurvenverlauf gefunden. Jede der fünf Reticulocytenkurven hat ihren eigenen Verlauf. Keine läßt sich mit einer anderen auch nur ungefähr zur Deckung bringen. Es finden sich zum selben Zeitpunkt regellos mittlere, tiefe und hohe Werte. Dieses Verhalten und die Tatsache, daß die Kurven den Bereich der Zufallsschwankungen nicht verlassen, zeigen deutlich, daß es sich hier nicht um echte Schwankungen handelt.

Zusammenfassend geht aus den Abbildungen dieser ersten fünf Versuchstiere hervor:

Echte Schwankungen des Reticulocytenpiegels lassen sich bei der angewandten Methode nicht nachweisen. Die beobachteten Schwankungen fallen alle in den statistisch berechneten Bereich der Zufallsschwankungen und sind deshalb keine echten Variationen in der Tätigkeit des blutbildenden Knochenmarkes. Die Reticulocytenkurven der einzelnen Tiere verlaufen nicht gleichsinnig. Maxima und Minima liegen bei den einzelnen Tieren an völlig verschiedenen Zeitpunkten.

Betrachten wir anschließend noch kurz den Zusammenhang zwischen Höhe des Reticulocytenpiegels und dem Grad der Linksverschiebung. Aus den Abbildungen 1, 2 und 5 scheint ersichtlich zu sein, daß sich Reticulocytenzahl und Grad der Linksverschiebung entgegengesetzt verhalten. Die Abbildungen 1 und 5 beweisen deutlich, daß bei ansteigendem Reticulocytenpiegel der Anteil der jugendlichen Reticulocyten abnimmt. Abbildung 2 zeigt bei sinkendem Verlauf der Kurve der vitalgranulierten Erythrocyten ein Ansteigen der Linksverschiebungswerte. Nach Betrachtung dieser drei Abbildungen könnte man sagen, daß der Anteil von jugendlichen Reticulocyten bei einer hohen Gesamtzahl klein und bei einer niedrigen Gesamtzahl groß ist. Das stimmt mit der Auffassung von Fichsel (4) überein, der beim Kaninchen zu ähnlichen Ergebnissen kam. Das oben Gesagte trifft allerdings nur für den groben Verlauf der Kurven zu. Bei den Einzelschwankungen hingegen lassen sich keine Beziehungen, weder in der einen noch in der anderen Richtung, feststellen. Aus den Abbildungen 3 und 4 gewinnt man den Eindruck, daß beide Größen unabhängig voneinander im bestimmte Mittelwerte schwanken.

Ausgehend von der Vorstellung, daß bei einer gesteigerten Erythropoese alle echten, vom Knochenmark ausgehenden Schwankungen der Reticulocytenzahl deutlicher werden, wurde bei den fünf Versuchstieren eine stärkere Anämie erzeugt. Das geschah durch zweimalige subcutane Injektion von jeweils 2 ccm Phenylhydrazinlösung (1%). Der darauf erfolgende Abfall der Hämoglobinwerte ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle 3

g% Hb	normal	nach Herzpunktion	nach Phenylhydrazin
Tier A	12,8	10,2	7,8
Tier B	14,0	11,2	6,0
Tier C	16,7	11,2	8,6
Tier D	11,3	9,8	6,9
Tier E	13,5	12,1	7,2

Analog der ersten Versuchsreihe wurden wieder im Abstand von drei Stunden die Reticulocyten ausgezählt und die erhaltenen Ergebnisse graphisch dargestellt. Tabelle 4 enthält diese Werte, die Abbildungen 7-11 zeigen die graphischen Darstellungen.

Tabelle 4

Zeit		3	11	14	17	20	23	2	5	8	11	14	17	20 h
A	‰ Ret.	237	359	341	325	345	325	312	335	322	314	341	335	324
	‰ LV.	5	16	12	16	14	14	11	17	13	14	13	13	14
B	‰ Ret.	223	246	243	265	270	258	276	260	271	233	285	269	253
	‰ LV.	9	15	13	13	10	10	9	14	15	13	16	15	13
C	‰ Ret.	237	319	305	323	321	333	321	370	353	313	316	343	328
	‰ LV.	16	21	21	19	18	23	20	17	13	16	15	20	20
D	‰ Ret.	312	346	343	359	405	393	413	395	415	414	396	407	415
	‰ LV.	19	22	25	25	26	24	23	22	21	22	22	24	22
E	‰ Ret.	374	373	395	419	443	427	439	417	454	435	446	404	424
	‰ LV.	16	23	21	23	24	24	22	24	25	25	25	22	21

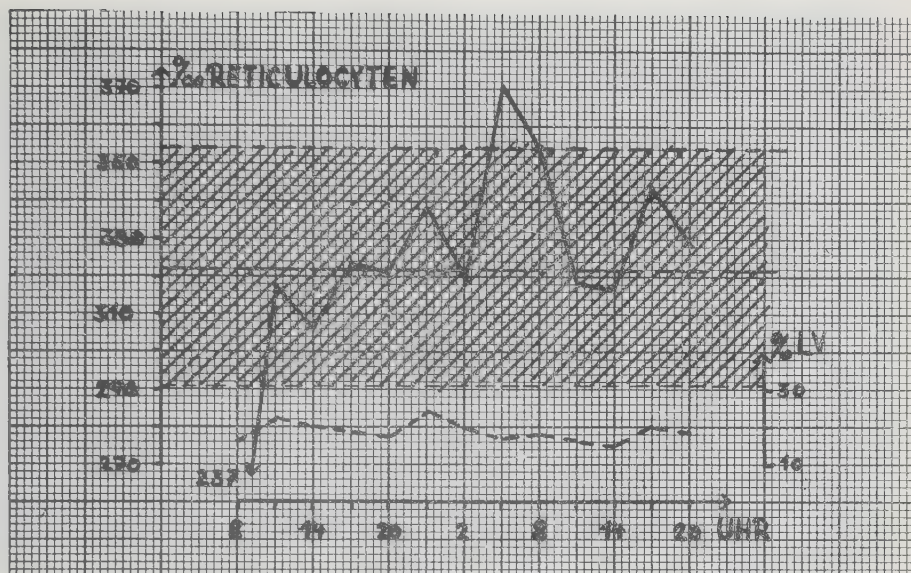


Abb. 9 : Tier C

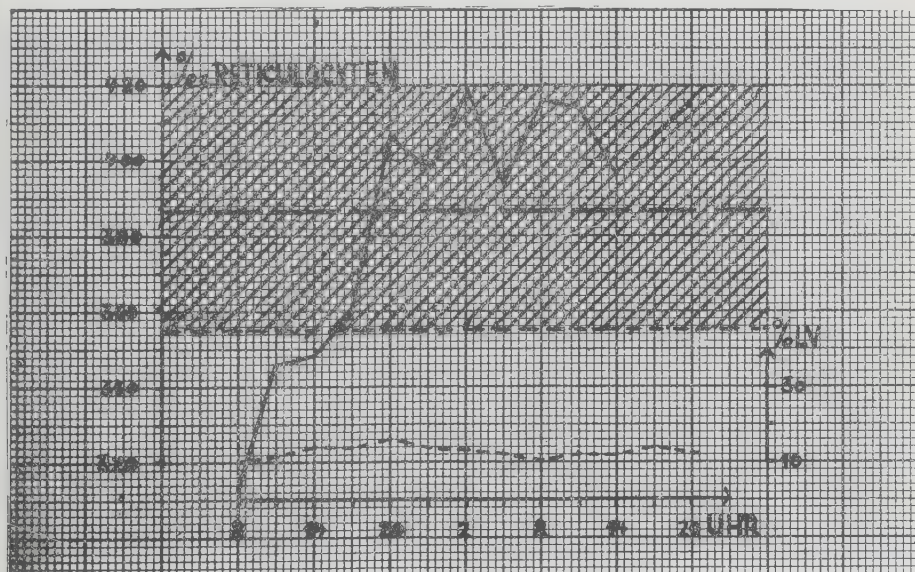


Abb. 10 : Tier D

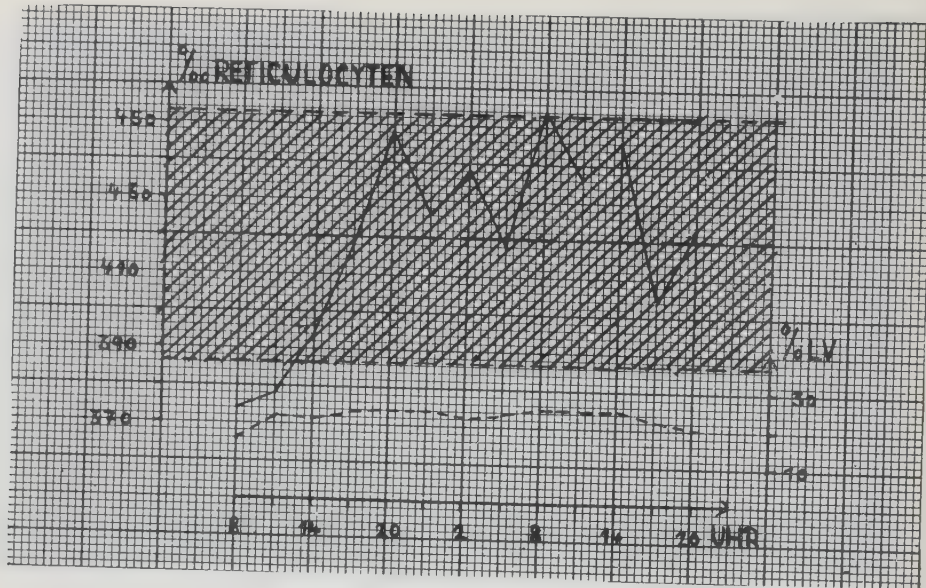


Abb. 11 : Tier E

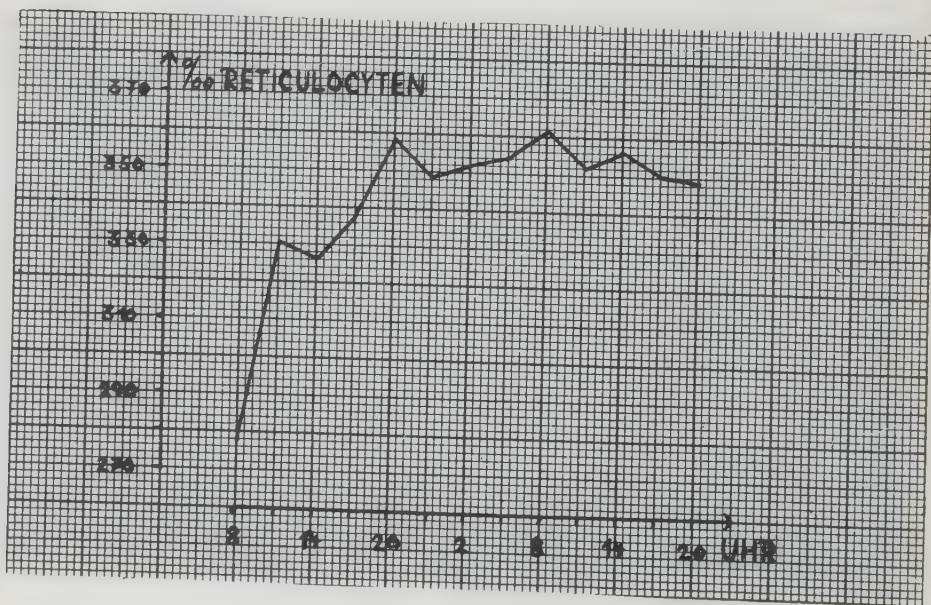


Abb. 12 : Mittelwerte der Abb. 7 - 11

Es ist ersichtlich, daß der Gehalt des Blutes an vitalgranulierten Erythrocyten enorm angestiegen ist. Durch die hämolytische Wirkung des Phenylhydrazins ist eine starke Anämie eingetreten. Das Knochenmark versucht nun, das Blutbild zu regenerieren, indem es die Erythropoese steigert.

Beim Auszählen der Ausstriche dieser Versuchsserie trat eine Schwierigkeit auf: das Phenylhydrazin bewirkt die Bildung von toxischen Granulationen, den sogenannten Heinz'schen Innenkörpern, in vielen Erythrocyten. Eine exakte Unterscheidung zwischen diesen toxischen Granulationen und der Substantia granulofilamentosa ist nur elektronenmikroskopisch möglich. Das spielt aber bei unseren Versuchen keine Rolle, da es, wie schon erwähnt, hier nicht auf die genaue Bestimmung der Reticulocytenwerte, sondern nur auf die Feststellung von Schwankungen ankommt. Der Fehler ist bei jeder Zählung derselbe und fällt daher nicht ins Gewicht. Aus diesem Grunde zählten wir alle Granulationen, die nicht eindeutig als Heinz'sche Innenkörper zu erkennen waren, als Reticulocyten.

Der ansteigende Beginn aller fünf Kurven bringt zum Ausdruck, daß die Reticulocytenabgabe aus dem Knochenmark noch zunimmt. Diese Zunahme hört alsbald auf, der Reticulocyten Spiegel stellt sich auf ein ziemlich hohes Niveau, welches ungefähr bei 350‰ liegt, ein. Diese Abschnitte der Kurven lassen eine echte Tagesschwankung des Blutspiegels der vitalgranulierten Erythrocyten aber wiederum nicht erkennen. Die beobachteten Schwankungen liegen wieder alle innerhalb des Bereiches der Zufallsschwankungen, wie sie bei Auszählung von 2000 Erythrocyten nicht zu vermeiden sind und statistisch errechenbar sind. Sie sind deshalb nicht als echte Schwankung des Reticulocytenpiegels aufzufassen. Lediglich die Anfangswerte aller Kurven ragen nach unten aus dem Fehlerbereich heraus. Dieses Verhalten läßt sich mit noch nicht zum Abschluß gekommener Steigerung der Erythropoese erklären und hat mit einer Schwankung nichts zu tun.

Vergleicht man die Amplituden der Einzelschwankungen der Abbildungen 7-11 mit denen der Abbildungen 1-5, so fällt auf, daß sie ungefähr in der gleichen Größenordnung liegen. Auch das ist ein Beweis dafür, daß diese Schwankungen reine Zufallsschwankungen sind. Denn da man bei einer Hyperfunktion des Knochenmarkes auch eine entsprechende Vergrößerung einer normal vorhandenen Schwankungsamplitude erwarten dürfte, müßten die Schwankungen bei den Abbildungen 7-11 wegen des hier ungleich höheren Reticulocytenpiegels ebenfalls weit größer sein als bei den Abbildungen 1-5.

Untersuchen wir trotzdem die Schwankungen der Reticulocytenkurven in bezug auf zeitliche Abhängigkeit oder Periodizität, so können wir auch bei den letz-

ten fünf Abbildungen nichts dieser Art feststellen. Täler und Gipfel dieser Kurven wechseln unregelmäßig, ohne ersichtliche zeitliche Abhängigkeit, miteinander ab. Auch finden wir beim Vergleich der einzelnen Abbildungen untereinander kein kongruentes Verhalten.

Zum Schluß wurde wieder nach der schon erwähnten Methode eine Mittelwertskurve angefertigt. Auf die Einzeichnung des Bereiches der Zufallsschwankungen wurde bei den Mittelwertskurven verzichtet, da die einzelnen Abbildungen in dieser Beziehung deutlich genug aussagen. Im Anfangsteil der Mittelwertskurve wird, wie bei den Einzelkurven, die Zunahme der Reticulocytenabgabe aus dem Knochenmark deutlich. Im weiteren Verlauf stellen sich die Werte auf ein erhöhtes Niveau ein. Die Amplituden der geringen Schwankungen sind aber im Vergleich mit denen der Einzelkurven erheblich kleiner. Daraus läßt sich schließen, daß sich die Schwankungen durch ihren entgegengesetzten Verlauf zum Teil aufgehoben haben. Sie erfolgten also ohne jede Gesetzmäßigkeit, da sie sonst in der Mittelwertskurve deutlich geworden wären.

Zum Verhältnis zwischen Linksverschiebung und Reticulocytenkurven läßt sich nichts Auffälliges feststellen. Die graphische Darstellung der Linksverschiebungswerte zeigt gleichmäßige waagerechte Linien mit wenigen flachen Schwankungen. Die Einzelschwankungen dieser Kurve decken sich nicht mit denen der Reticulocytenkurve. Aus den Darstellungen geht hervor, daß der Anteil der jugendlichen Reticulocytenformen annähernd gleichbleibend bei 20% liegt. Aus den Abbildungen 1, 2 und 5 der ersten Versuchsserie war hervorgegangen, daß sich Reticulocyten- und Linksverschiebungskurven entgegengesetzt verhalten. Diese Beobachtung können wir bei keiner der jetzigen Abbildungen machen. Die Linien der Linksverschiebungswerte verlaufen schon in ihren Anfangsteilen waagrecht, während die Reticulocytenkurven zu diesem Zeitpunkt noch stark ansteigen.

Zusammenfassend zu der zweiten Versuchsserie läßt sich also sagen: eine echte Schwankung des Reticulocytenpiegels im strömenden Blut läßt sich bei der verwandten Methode nicht erkennen. Die beobachteten Schwankungen fallen alle in den Rahmen der statistisch errechneten Zufallsschwankungen und haben deshalb keine Aussagekraft. Insbesondere kann ein sogenannter 24-Stundenrhythmus nicht beobachtet werden. Ein Zusammenhang zwischen Linksverschiebung und Höhe des Reticulocytenpiegels findet sich ebenfalls nicht, die beiden Kurven verlaufen völlig unabhängig voneinander.

Bisher wurde mit fünf Tieren experimentiert, die zuerst durch Herzpunktion leicht, dann durch Phenylhydrazin stärker anämisch gemacht worden waren.

Eine weitere Versuchsreihe mit sechs neuen Tieren schloß sich an. Diese sechs jungen Meerschweinchen stammten aus demselben Wurf und waren Albinos: Sie wurden durch verschiedene Farbmarkierungen kenntlich gemacht. Gewicht, Hämoglobingehalt und Mittelwerte der Reticulocyten gehen aus der folgenden Tabelle hervor:

Tabelle 5

	Gewicht in Gramm	Hämoglobin in g %	norm. Ret.-Gehalt in %
Tier F	425	16,4	3,5
Tier G	410	13,0	6,0
Tier H	440	14,1	12,0
Tier I	435	16,1	19,5
Tier K	430	14,1	18,5
Tier L	450	13,2	17,0

Anschließend wurde den Tieren in der üblichen Art und Weise Blut in Abständen von drei Stunden entnommen und die Reticulocyten über einen Zeitraum von 24 Stunden ausgezählt. Die folgende Tabelle enthält diese Werte. In den Abbildungen 13-18 sind sie graphisch dargestellt.

Tabelle 6

Zeit	17	20	23	2	5	8	11	14	17 h
F % Ret.	2	3	3	2	3	5	2	6	3
F % LV.	0	0	0	0	0	11	0	0	0
G % Ret.	8	5	4	8	8	6	5	7	5
G % LV.	13	10	0	13	7	0	11	7	10
H % Ret.	8	9	12	13	10	10	16	12	14
H % LV.	0	11	4	20	0	0	9	13	32
I % Ret.	13	11	14	22	22	28	28	19	20
I % LV.	16	5	4	14	14	7	16	5	8
K % Ret.	18	19	18	22	24	19	15	13	17
K % LV.	6	5	6	16	19	11	21	4	12
L % Ret.	16	11	16	17	13	15	23	23	20
L % LV.	19	5	13	6	11	13	9	20	10

Es handelt sich hier um gesunde Tiere, die vor dem Versuch nicht anämisch gemacht wurden. Betrachtet man sich die niedrigen Reticulocytenwerte, so wird einem klar, daß die eventuell zu erwartenden Schwankungen so klein ausfallen werden, daß sie innerhalb der Fehlerbreite des Verfahrens zu liegen kommen. Es wurde deshalb auf die lange Auszählung über 43 Stunden verzichtet und mit 24 Stunden gearbeitet.

Allgemein liegen die Reticulocytenwerte hier wieder niedriger, nämlich bei 15 ‰. Die Kurven verlaufen annähernd waagrecht. Schwankungen sind vorhanden, liegen aber alle im Bereich der Zufallsschwankungen. Kein Wert liegt außerhalb der statistisch ermittelten Fehlergrenzen. Die unterschiedlichen Werte können also keinesfalls als Schwankung des Reticulocytenpiegels gedeutet werden. Demnach kann natürlich auch kein 24-Stundenrhythmus nachgewiesen werden.

Zur Sicherheit fertigten wir trotzdem eine Mittelwertskurve an (Abb. 19). Diese bestätigt noch einmal das oben Gesagte. Die Schwankungen sind zu gering, um ins Gewicht zu fallen. Außerdem haben sie, im Vergleich zu den Schwankungen der entsprechenden Einzelkurven, an Zahl und Höhe abgenommen. Daraus können wir wieder schließen, daß die Einzelschwankungen willkürlich und ohne System erfolgten.

Die Werte der Linksverschiebung liegen im Durchschnitt bei 10% und damit niedriger als bei den vorausgegangenen Versuchen. Das ist erklärlich, da sich das Knochenmark in Ruhe befindet und vorwiegend die reifen Formen der Gruppen 3 und 4 in die Blutbahn abgegeben werden. Der Verlauf der Linksverschiebungskurven steht in keinem eindeutigen Verhältnis zu den Reticulocytenkurven. Die Einzelschwankungen der beiden Kurven verhalten sich ebenfalls uncharakteristisch. Teils finden wir gleichsinnigen, teils ungleichsinnigen Verlauf.

Um nun wieder einen höheren Reticulocytenpiegel zu erreichen, wurden die Tiere anämisch gemacht. Durch Herzpunktion entnahmen wir jedem Meerschweinchen ca. 3 ccm Blut. Die Tiere G, I und H sind dabei gestorben, so daß die Versuchsserie nur mit den drei Meerschweinchen F, K und L weitergeführt werden konnte. Die Hämoglobinwerte dieser drei Tiere waren drei Tage nach der Herzpunktion folgendermaßen gesunken:

Tier F	um 7 g%
Tier K	um 6 g%
Tier L	um 4 g%

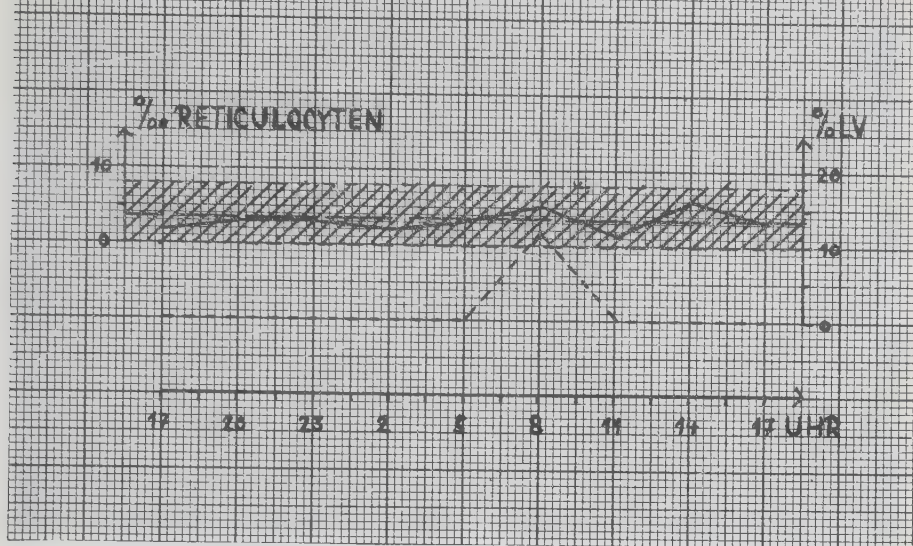


Abb. 13 : Tier F

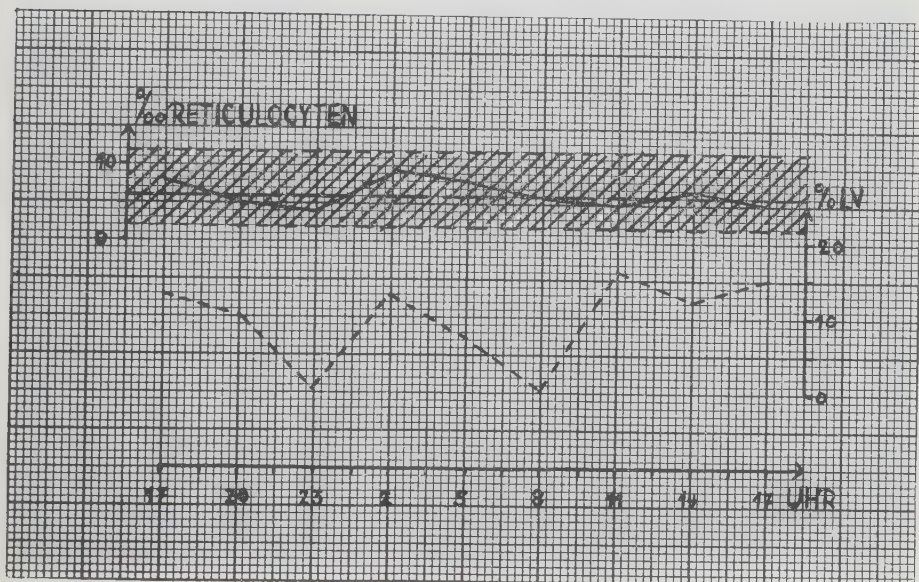


Abb. 14 : Tier G

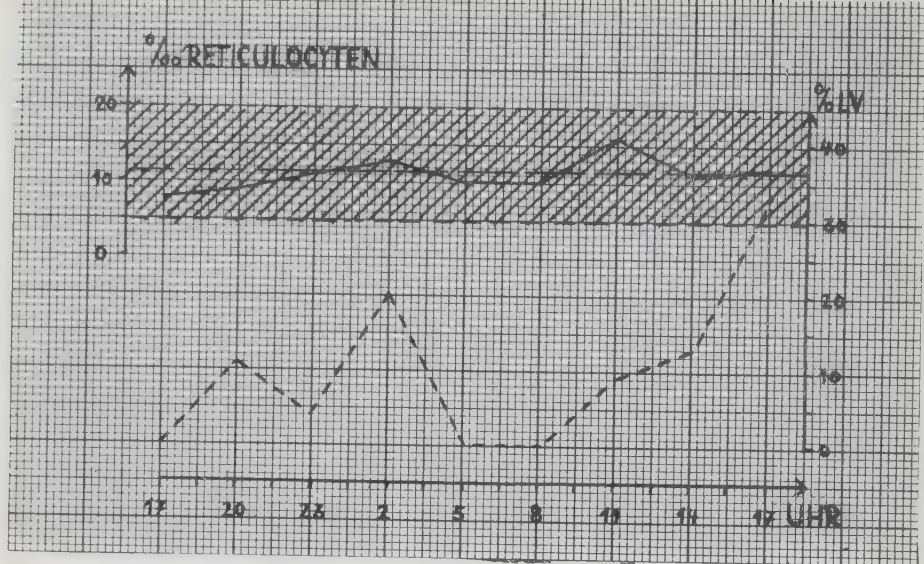


Abb. 15 : Tier H

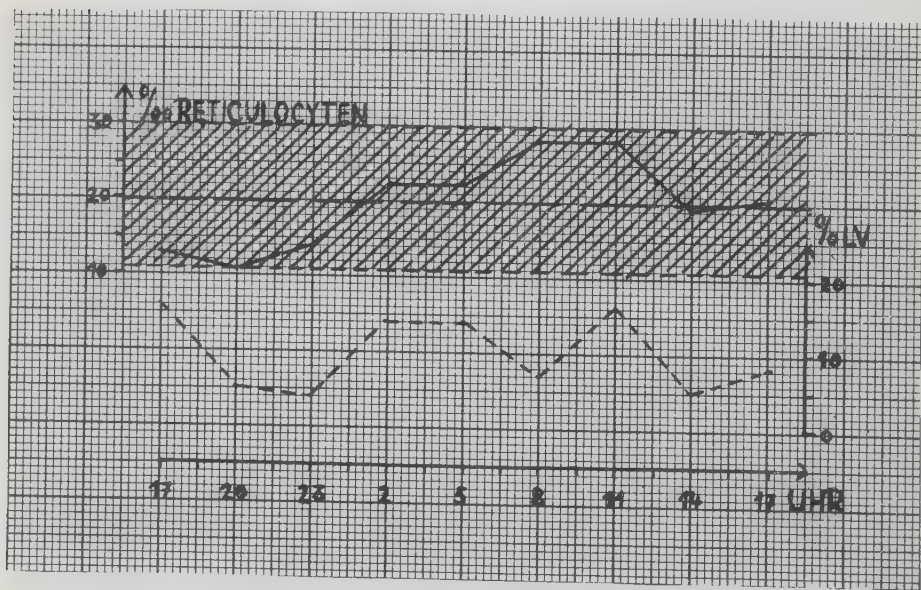


Abb. 16 : Tier I

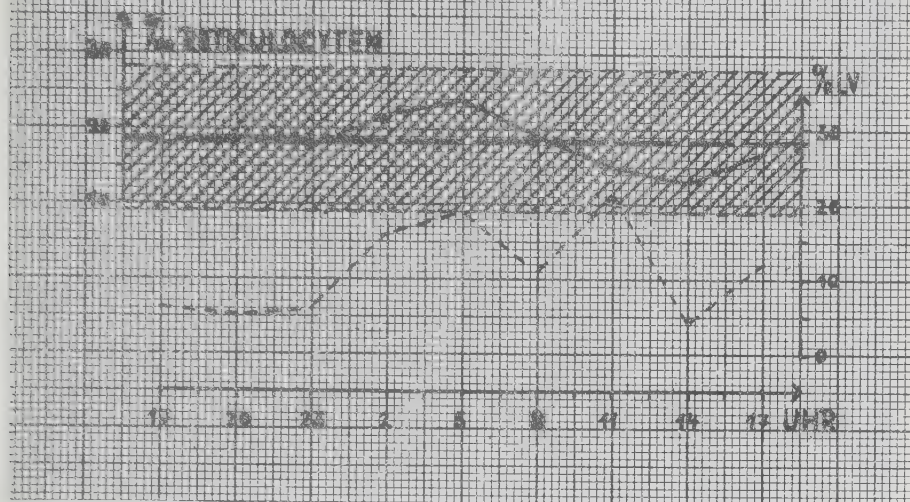


Abb. 17 : Tier K

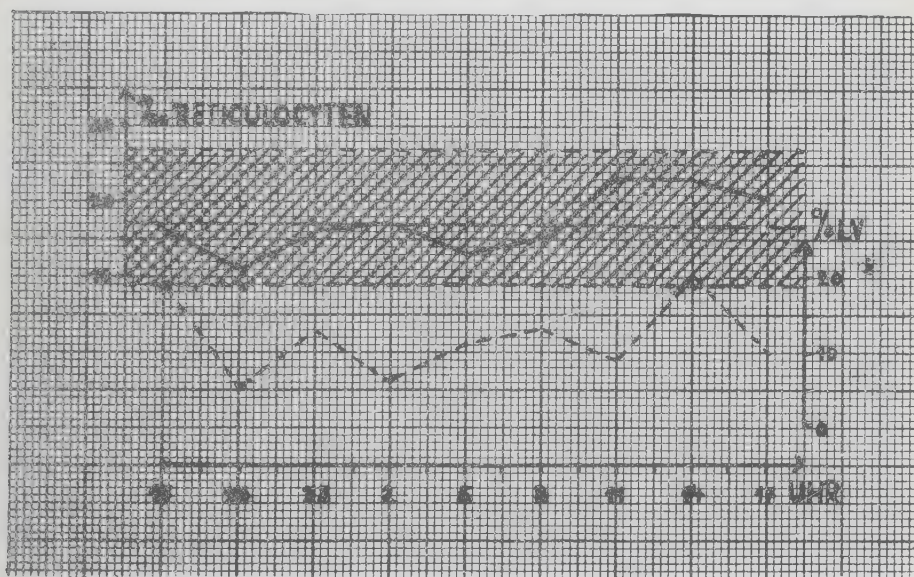


Abb. 18 : Tier L

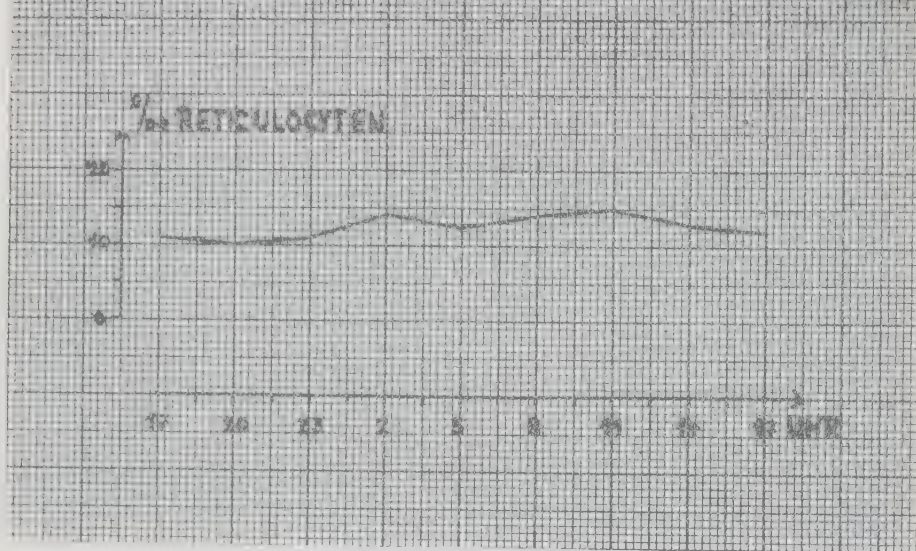


Abb. 19 : Mittelwerte der Abb. 13 - 18

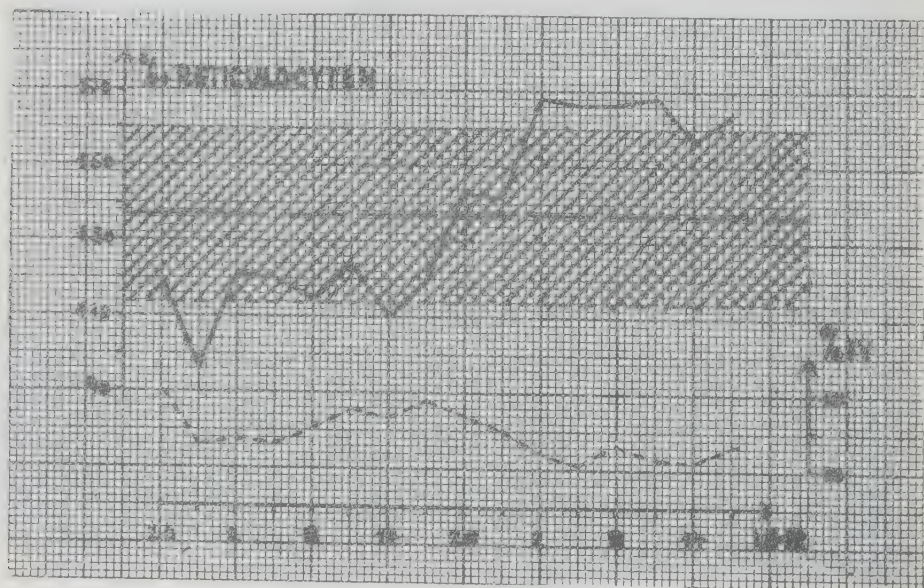


Abb. 20 : Tier F

Die dadurch angestiegenen Reticulocytenwerte wurden wie üblich in 3-stündigen Abständen über einen Zeitraum von 48 Stunden kontrolliert. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle enthalten und in den Abbildungen 20-22 graphisch dargestellt.

Tabelle 7

Zeit	20	23	2	5	8	11	14	17	20	23	2	5	8	11	14	17 h
F % ₀₀ Ret.	119	95	121	120	113	122	110	120	142	142	163	165	165	167	156	164
F % ₀ LV.	30	17	17	16	21	25	24	29	25	20	14	11	16	13	12	14
K % ₀₀ Ret.	74	76	108	95	36	109	113	113	131	142	121	122	122	124	149	142
K % ₀ LV.	16	9	12	6	10	12	8	12	16	14	7	11	12	10	10	14
L % ₀₀ Ret.	53	32	33	37	44	39	57	43	47	34	47	46	52	45	75	62
L % ₀ LV.	13	14	13	16	9	8	13	5	7	15	12	12	22	8	17	11

Die Abbildungen 20 und 21 zeigen durch den ansteigenden Verlauf der Reticulocytenkurven deutlich, daß die Abgabe von vitalgranulierten Erythrocyten aus dem Knochenmark noch zunimmt. Die Kurve der Abbildung 22 dagegen verläuft schon ziemlich waagerecht. Das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Kurven erklärt sich daraus, daß die Tiere F und K durch die Herzpunktion einen größeren Hämoglobinverlust hatten als das Tier L. Zwischen Herzpunktion und Blutentnahme waren drei Tage vergangen. Für das Knochenmark des Tieres L reichte diese Zeitspanne offenbar aus, um sich auf ein erhöhtes Niveau einzustellen. Bei den anderen beiden Meerschweinchen scheint durch den größeren Hämoglobinabfall hierfür ein längerer Zeitraum nötig zu sein. Alle drei Abbildungen bringen übereinstimmend wieder zum Ausdruck, daß die Reticulocytenwerte bei graphischer Darstellung keinen linearen Verlauf haben. Die beobachteten Schwankungen fallen aber wieder in den Bereich der Zufallsschwankungen. Lediglich bei den Abb. 20 und 21 ragen die Anfangswerte nach unten, die Schlußwerte nach oben aus dem Bereich der Fehlerbreite heraus. Das liegt natürlich am oben erwähnten ansteigenden Verlauf der Kurven und kann als Schwankung nicht bewertet werden. Wir können also keine zeitliche Abhängigkeit der Reticulocytenwerte finden. Ein 24-Stundenrhythmus der Erythropoese existiert demnach auch hier nicht, da sich die Werte sonst eindeutig über den eingezeichneten Fehlerbereich erheben müßten.

Das alles wird noch einmal durch die Mittelwertskurve bestätigt. Entsprechend

den Einzelkurven hat sie einen ansteigenden Verlauf. Im Gegensatz zu den ersteren haben sich die Einzelschwankungen ziemlich abgeflacht. Sie treten kaum noch aus dem Niveau der Kurve hervor. Das beweist noch einmal, daß die Schwankungen in den Kurven der drei Tiere entgegengesetzt gerichtet waren und sich somit aufgehoben haben.

Der Anteil der jugendlichen Reticulocyten ist im Verhältnis zu dem der Abbildungen 13, 17 und 13 aus dem Versuch mit den unvorbehandelten Tieren geringfügig angestiegen. Diese minimale Steigerung steht aber in keinem Verhältnis zu der enormen Erhöhung des Reticulocytenpiegels. Trotz des ansteigenden Verlaufes der Kurven der vitalgranulierten Erythrocyten der Abbildungen 20 und 21 behalten die entsprechenden Linksverschiebungskurven ihren waagerechten Verlauf bei. Die Einzelschwankungen der beiden Kurven weisen auch keinen Zusammenhang auf.

Zusammenfassend zu dieser Versuchsserie ist zu sagen: echte Schwankungen in der Höhe des Blutreticulocytenpiegels lassen sich auch hier nicht nachweisen. Es lassen sich keine zeitlichen Abhängigkeiten, insbesondere kein 24-Stundenrhythmus feststellen. Die bei der verwandten Methode beobachteten Schwankungen der Reticulocytenkurven fallen alle in den Rahmen der statistisch errechneten Zufallsschwankungen und sind als echte Variationen in der Tätigkeit des roten Knochenmarkes nicht zu bewerten. Ein festes Verhältnis zwischen Höhe des Reticulocytenpiegels und dem Grad der Linksverschiebung läßt sich ebenfalls nicht nachweisen.

DISKUSSION

Seit der Entdeckung der Reticulocyten durch Ehrlich im Jahre 1890 haben sich viele Autoren mit dem Problem dieser Blutzellen befaßt. Man erkannte in den vitalgranulierten Erythrocyten die Jugendformen der roten Blutkörperchen, wie sie vom Knochenmark in das strömende Blut abgegeben werden. Durch Bestimmung der Zahl der Reticulocyten im peripheren Blut hoffte man somit einen Einblick in den Funktionszustand des roten blutbildenden Knochenmarkes zu erlangen. Im Laufe der Zeit ergab es sich aber, daß verschiedene Autoren recht unterschiedliche Normalwerte fanden. Sogar bei Untersuchungen, die bei ein und demselben Individuum in verschiedenen zeitlichen Abständen vorgenommen wurden, zeigten sich zum Teil beträchtliche Unterschiede in den Reticulocytenzahlen. Zunächst machte man die verschiedenen Färbe- und

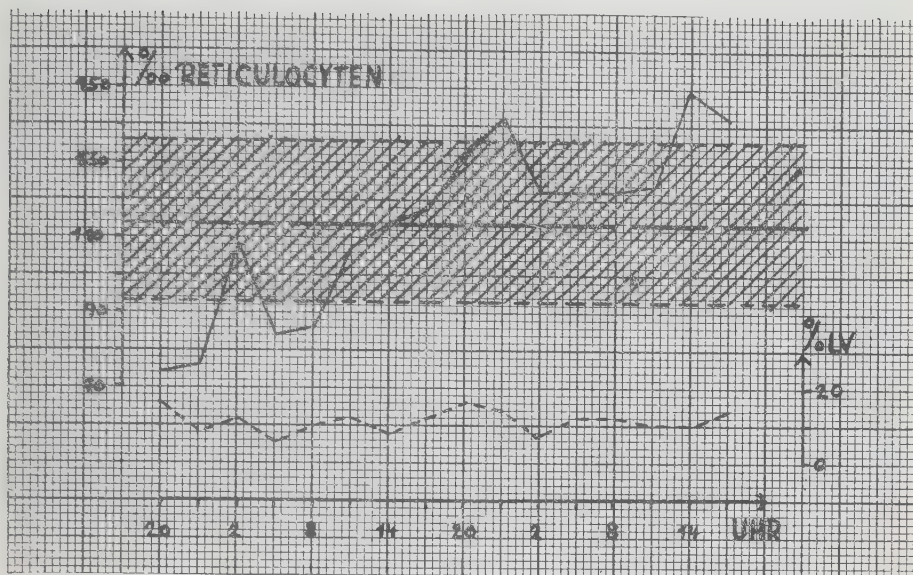


Abb. 21 : Tier K

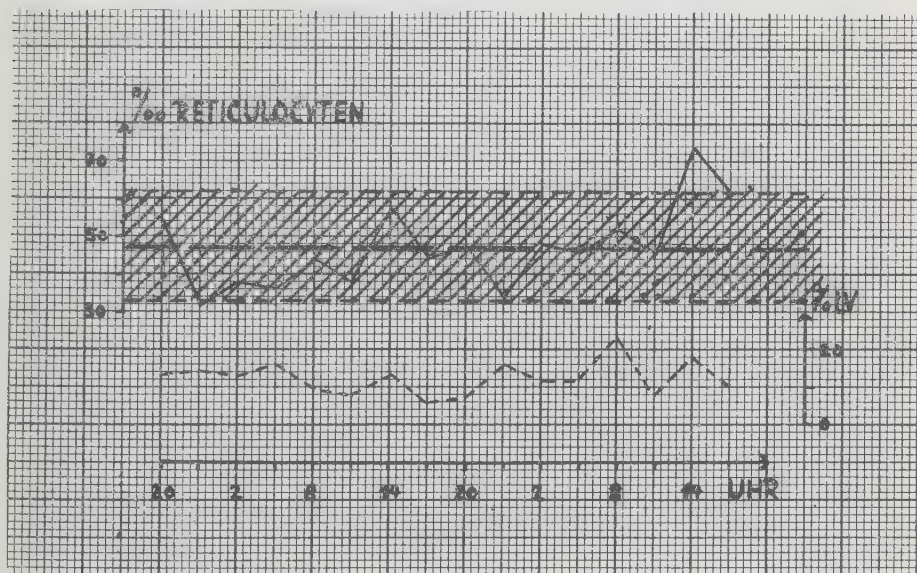


Abb. 22 : Tier L

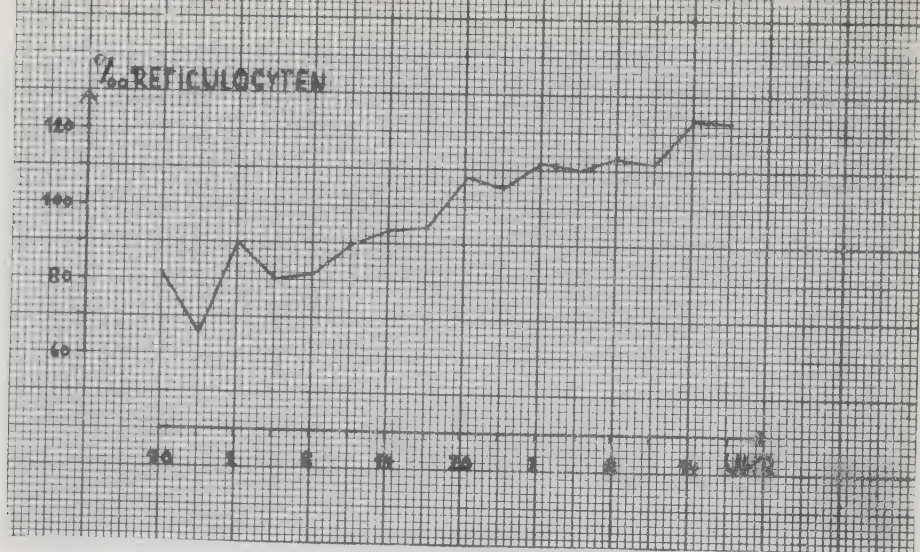


Abb. 23 : Mittelwerte der Abb. 20 - 22

Zählmethoden für die Differenzen verantwortlich. Aber selbst nach Ausschaltung dieser Fehlerquellen blieben noch erhebliche Schwankungen bestehen. Speziell diese Unterschiede bei den Reticulocytenzahlen wurden nun eingehender untersucht. Dabei fand man viele endogene und exogene Faktoren, die einen Einfluß auf den Reticulocyten Spiegel im peripheren Blut ausüben können. Hormone, Vitamine, UV-Strahlen, Röntgenstrahlen, Sauerstoffmangel, Arsen, Kupfer, Mangan und Eisen sind nur einige davon. Aber trotz weitgehender Ausschaltung dieser Faktoren blieben die Schwankungen noch erheblich. In zahlreichen Arbeiten und Experimenten wurde versucht, die Ursachen hierfür ausfindig zu machen. Im folgenden seien die Meinungen einiger Autoren zu diesem Problem angeführt:

Fischer (5) fand verschiedene Werte, wenn er einen Ausstrich mehrmals auszählte. Er entdeckte, daß auf ein und demselben Präparat die Reticulocyten unterschiedlich verteilt waren. Es gab weite Strecken mit wenig Reticulocyten, an anderen Stellen lagen sie geballt zusammen. Hemmrich (10) beschrieb ebenfalls eine unterschiedliche Verteilung der Reticulocyten auf den Präparaten. Er beobachtete regelmäßig am Anfang der Ausstriche einen niedrigen, am Ende einen hohen Reticulocytengehalt. Scheng (19) fand eine Anhäufung der Vitalgranulierten in den Randzonen der Präparate. Jacobsen, Plum und Rasch (11) dagegen stellten eine immer gleiche Verteilung der Reticulocyten in den Ausstrichen fest.

Plum (16) entdeckte jahreszeitliche Schwankungen mit Lage der Maxima im Sommer. Dagegen beobachtete Diesing (3) jahreszeitliche Schwankungen der Reticulocytenwerte mit deutlichen Gipfeln im Frühling. Bei den Versuchen von Barbier (2) werden unterschiedliche Werte an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen deutlich, die in direkter Abhängigkeit von entsprechenden Luftdruckkurven stehen. Scheng (19) findet bei mehreren Personen gleichsinnig verlaufende Schwankungen, ebenfalls in direkter Abhängigkeit vom Luftdruck. Langendorf und Reisner (13) gewinnen bei laufender täglicher Messung morgens eine unregelmäßige Kurve ohne erkennbare Ursache. Heinen (9) sah Reticulocytosen nach reichlichen Mahlzeiten und beim Aufstieg vom Flachland in größere Höhen. Bei der Rückkehr in das Flachland fielen die Zahlen der vitalgranulierten Erythrocyten innerhalb von 30 Minuten wieder zum Ausgangswert ab. Rauschelbach (17) fand beim Menschen deutliche tagesperiodische Spontanschwankungen des Reticulocyten Spiegels mit nächtlichem Minimum und abendlichem Maximum. Goldeck und Heinrich (7) haben ebenfalls einen 24-Stundenrhythmus mit nächtlichem Minimum bei der Ratte gefunden. Dagegen hat Jaffé (12) durch entsprechende Versuche

bewiesen, daß die Tageszeit keinen Einfluß auf die Höhe des Reticulocyten-spiegels der Ratte hat, sondern daß schon normalerweise eine große Streuung vorhanden ist. Seip (22) ist der Meinung, daß die sogenannten tagesperiodischen Spontanschwankungen mit dem beobachteten 24-Stundenrhythmus alle zu wenig untersucht sind und innerhalb der Fehlerbreite der Zählverfahren liegen. Er fand durch eigene Versuche keine Bestätigung des 24-Stundenrhythmus.

Es existieren also sehr viele Meinungen über die Ursachen der Reticulocyten-schwankungen. Daß es aber keine einleuchtende, auf den ersten Blick überzeugende Erklärung gibt, geht schon daraus hervor, daß sich die Meinungen und Erkenntnisse der verschiedenen Forscher in oft grober Weise widersprechen. In einer Arbeit wird oft das Gegenteil von der anderen behauptet.

In der hier vorliegenden Arbeit sollten einmal die Reticulocytenwerte beim Meerschweinchen untersucht werden. Im Besonderen sollte nachgeprüft werden, ob sich auch bei diesem Tier der von Rauschelbach (17) beim Menschen und von Goldeck und Heinrich (7) bei der Ratte gefundene 24-Stundenrhythmus der Erythropoese nachweisen läßt.

Wir konnten diese tagesperiodischen Spontanschwankungen der vitalgranulierten Erythrocyten in keinem unserer Versuche bestätigen. Weder die Kontrolle der normalen, also blutgesunden Tiere, noch die der anämisch gemachten Meerschweinchen zeigten irgendwelche rhythmischen Schwankungen mit tagesperiodischem Charakter. Damit wird die Meinung von Schermer (20) bestätigt, der behauptet, daß es trotz großer physiologischer Schwankungen keinen Einfluß der Tageszeit auf die Reticulocytenwerte des Meerschweinchens gibt.

Die Reticulocytenwerte unserer Meerschweinchen sind bei den einzelnen Entnahmezeitpunkten nicht konstant. Die graphischen Darstellungen der Werte weisen einen kurvenförmigen Verlauf auf. Gipfel und Täler dieser Kurven zeigen aber keinerlei zeitliche Abhängigkeit, sondern finden sich vollkommen unregelmäßig. Auch verlaufen sie bei den einzelnen Tieren nicht kongruent.

Um nun die Aussagekraft der von uns beobachteten Schwankungen bewerten zu können, war es nötig, unter statistischen Gesichtspunkten eine Berechnung der Fehlerbreite des von uns verwendeten Zählverfahrens anzustellen.

Wir benutzten zu diesem Zweck die "Graphischen Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen" von S. Koller (12a). Aus den einzelnen Reticulocytenwerten eines Tieres errechneten wir einen Mittelwert. Mit Hilfe dieses Mittelwertes entnahmen wir den oben genannten Tafeln die bei 2000 ausgezählten Erythro-

cyten zu erwartende Fehlerbreite. Die so erhaltene Fehlerbreite zeichneten wir in Form eines schraffierten Bandes in unsere graphischen Darstellungen mit ein.

Diese Fehlerbreite enthält also alle Zufallsschwankungen, wie sie durch subjektive und objektive Zählfehler, unterschiedliche Verteilung der Reticulocyten im Blut und auf den Präparaten usw. entstehen. Zu diesem letzten Punkt konnten wir uns nämlich der Meinung von Fischer (5) anschließen, der große Strecken in den Präparaten fand, wo die Reticulocyten geballt lagen und andere mit nur wenig vitalgranulierten Erythrocyten.

Von einer echten Schwankung des Reticulocytenpiegels müßte man erwarten, daß sie sich eindeutig über die Fehlerbreite hinaushebt. Keiner unserer Werte, bis auf die obengenannten Ausnahmen, zeigt ein solches Verhalten. Alle Werte bewegen sich im Bereich der Fehlerbreite. Die beobachteten Schwankungen unserer Reticulocytenwerte sind also keine echten Schwankungen des Reticulocytenpiegels im Blut bzw. der Tätigkeit des Knochenmarkes, sondern fallen alle in den Bereich der statistisch errechneten Zufallsschwankungen. Wir müssen also sagen, daß wir bei der hier verwandten Methode irgendwelche echten Schwankungen nicht fanden. Bei den Reticulocytenwerten des Meerschweinchens konnten wir die Beobachtungen von Barbier (2) und Scheng (19) nicht bestätigen. Diese beiden Autoren sahen bei ihren Versuchspersonen unregelmäßige Reticulocytenchwankungen, die in keinerlei zeitlicher Abhängigkeit standen. Sie fanden diese Schwankungen bei mehreren Personen, aber jeweils gleichsinnig verlaufend. Beim Vergleich dieser Reticulocytenkurven mit den entsprechenden täglichen Luftdruckkurven stellten sie eine deutliche Abhängigkeit fest. Niedrige Luftdruckwerte hatten einen hohen Reticulocytenpiegel zur Folge und umgekehrt. Inwieweit diese Ergebnisse statistisch untermauert sind, müßte überprüft werden.

Sogenannte tagesperiodische Spontanschwankungen, wie sie von Rauschelbach (17) bei gesunden und kranken Menschen, von Goldeck und Heinrich (7) bei der Laboratoriumsratte und von Siegel (24) gefunden wurden, konnten wir bei unseren Meerschweinchen ebenfalls nicht nachweisen. Auch hier müßte überprüft werden, ob sich diese Schwankungen außerhalb der Zufallsschwankungen bewegen.

Ziehen wir aus den Ergebnissen unserer Arbeit die Bilanz, so müssen wir sagen, daß die Bedeutung einer Einzelzählung von Reticulocyten sehr gering ist. Änderungen des Reticulocytenpiegels sind erst als sicher zu bewerten, wenn sie über die entsprechende statistisch errechenbare Fehlerbreite hinausgehen.

Die sicherste Methode zur Beurteilung der Tätigkeit des Knochenmarkes, zum Beispiel als Therapieerfolg bei der Anämiebehandlung, wäre die wiederholte Zählung der Reticulocyten in gewissen zeitlichen Abständen und die Darstellung dieser Werte in Form einer Kurve, in die man auch das Band der Fehlerbreite mit einzeichnen müßte. Erst wenn die Werte außerhalb dieses Bereiches liegen, lassen sich echte Schlüsse auf eine Änderung der Höhe des Reticulocyten spiegels und der Tätigkeit des Knochenmarkes ziehen.

Bei Auszählung einer größeren Anzahl von Erythrocyten, z.B. 4000 pro Präparat, würde sich die Fehlerbreite natürlich entsprechend verkleinern. Der Wert einer Einzeluntersuchung wäre dann entsprechend größer. Dieses Verfahren ist aber in der Klinik aus arbeitstechnischen Gründen schwer durchführbar. Es wäre deshalb eine sehr dankbare Aufgabe, vielleicht ein völlig neues Zählverfahren zu ermitteln, das mit größerer Genauigkeit arbeitet.

Nun noch einige Worte zum Verhältnis der Linksverschiebung und der Gesamtzahl der Reticulocyten. In der Literatur gehen auch hier die Meinungen auseinander. Forsell (6) findet kein bestimmtes Verhältnis zwischen Reticulocytenzahl und Anteil der jugendlichen Formen. Siegel (24) sieht bei seinen Versuchen ein entgegengesetztes Verhalten dieser beiden Größen. Bei einer hohen Gesamtzahl zählt er viele reife Formen und umgekehrt. Rauschelbach (17) kommt zu einer gegenteiligen Überzeugung. Bei einem erhöhten Reticulocyten Spiegel sieht er viele unreife vitalgranulierte Erythrocyten und bei niedrigen Reticulocytenwerten vermehrt die reifen Gruppen 3 und 4.

In unseren Versuchen konnten wir keine Beziehung zwischen Linksverschiebung und Gesamtzahl der Vitalgranulierten nachweisen.

Es wäre natürlich auch bei der Untersuchung der Linksverschiebung möglich gewesen, die Schwankungen dieser Größe mit statistischen Fehlerberechnungen zu untermauern bzw. auszuschließen. Die Berechnung der Zufallsschwankungen, wie sie bei Auszählung von 2000 Erythrocyten unvermeidlich sind, könnte grundsätzlich mit Hilfe der Formel für den Standardfehler durchgeführt werden:

$$\text{Standardfehler} = \frac{p(1-p)}{n}$$

(n = Anzahl der ausgezählten Erythrocyten, p = ausgezählte Reticulocytenwerte in %). Diese Formel ist gut brauchbar, wenn sich die Werte nicht in der Nähe von 0 bewegen. Da unsere Reticulocytenwerte verhältnismäßig klein sind, entnehmen wir die Größe der Fehlerbreite des verwendeten Verfahrens den hier genaueren Graphischen Tafeln (12a).

Bei den Linksverschiebungswerten hätte man das entsprechend auch tun können. Hier wäre der Bereich der Zufallsschwankungen noch größer ausgefallen, da es sich erstens um sehr kleine Zahlen handelt und zweitens die Schwierigkeit der Erkennung und Zuordnung zum entsprechenden Reifungsstadium noch hinzukommt.

Zum Abschluß müssen wir also sagen: der Gehalt des Blutes an vitalgranulierten Erythrocyten scheint bei unseren Versuchen konstant zu sein. Bei der hier verwandten Methode lassen sich keine Schwankungen erkennen. Die beobachteten Schwankungen fallen alle in den Bereich der statistisch errechenbaren Zufallsschwankungen, wie sie bei Auszählung von 2000 Erythrocyten unvermeidbar sind. Insbesondere konnte ein 24-Stundenrhythmus nicht nachgewiesen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Tagesschwankungen der Reticulocyten beim Meerschweinchen konnten von uns nicht gefunden werden. Die von uns beobachteten Schwankungen sind keine echten Schwankungen des Reticulocytenpiegels, sondern fallen alle in den Rahmen der statistisch errechenbaren Zufallsschwankungen, wie sie bei Auszählung von 2000 Erythrocyten unvermeidlich sind.
2. Die von anderen Autoren gemachten Beobachtungen über regelmäßige und unregelmäßige Schwankungen der Zahl der vitalgranulierten Erythrocyten konnten wir beim Meerschweinchen nicht bestätigen. Insbesondere konnte ein sogenannter 24-Stundenrhythmus im Verlauf der Erythropoese nicht nachgewiesen werden.
3. Ein festes Verhältnis zwischen Gesamtzahl der Reticulocyten und dem Anteil der Jugendformen, ausgedrückt als % Linksverschiebung, konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Auch diese Größen bewegen sich innerhalb der Fehlerbreite des Verfahrens.
4. Der Wert von Einzeluntersuchungen der Reticulocyten ist sehr gering. Eine Änderung der Gesamtzahl der vitalgranulierten Erythrocyten kann nur bewertet werden, wenn sie eindeutig über den Bereich der statistisch errechenbaren Zufallsschwankungen hinausgeht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABASOV, I. T. Sovjet. Medizin, H. 12 (1956), 59.
2. BARBIER, H. Klinische Wochenschrift 18 (1939), 1496.
3. DIESING, J. "Beiträge zur Frage der normalen Reticulocyten-
zahl und Untersuchungen über deren jahreszeitli-
che Schwankungen".
Med. Diss., Halle (1937).
4. FICHSEL, H. "Quantitative Reticulocytenstudien bei Kaninchen".
Med. Diss., Heidelberg (1956).
5. FISCHER, F. "Beitrag zur Reticulocytenfrage".
Med. Diss., Tübingen (1943).
6. FORSELL, J. Zitat nach Fichsel.
7. GOLDECK, H. u. Acta haematologica 1 (1949), 167.
 HEINRICH, W. D.
8. HEILMEYER, L. "Handbuch der Inneren Medizin", 4. Aufl. II.
9. HEINEN, F. "Untersuchungen über Reticulocyten".
Med. Diss., München (1935).
10. HEMMRICH, H. "Beziehungen der Reticulocyten zur Erythropoese".
Med. Diss., Köln (1937).
11. JACOBSEN, PLUM Acta pathologica scandinavica 24 (1947), 544.
 und RASCH
12. JAFFÉ, R. "Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankun-
gen der kleinen Laboratoriumstiere".
Berlin (1931).
- 12a. KOLLER, S. "Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer
Zahlen".
Dresden und Leipzig (1943), 2. Aufl., 21.
13. LANGENDORF, H. u. Folia haematologica 55 (1936), 88.
 REISNER, A.
14. MENDJUK u. Zitat nach Diesing.
 ROSENBLUM
15. NAEGELI, H. Zitat nach Scheng.
16. PLUM, C. M. Acta haematologica 2 (1949), 317.
17. RAUSCHELBACH, H. "Die 24-Stundenperiodik der Blutreticulocyten".
Med. Diss., Hamburg (1947).
18. ROSIN u. Zitat nach Scheng.
 BIEGERGEIL

19. SCHENG, T. D. "Über spontane Reticulocytenchwankungen und deren bioklimatische Bedeutung".
Med.Diss., Berlin (1940).
20. SCHERMER, S. "Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere".
Leipzig (1954).
21. SCHILLING, V. "Das Blutbild".
Jena (1943).
22. SEIP, M. Acta medica scandinavica, Suppl.282 (1953).
23. SENO, S. "Handbuch der gesamten Haematologie", I/1,
(1957).
24. SIEGEL, P. "Über die Beeinflußbarkeit des 24-Stundenrhyth-
mus der Blutreticulocyten durch vegetative Phar-
maka".
Med.Diss., Hamburg (1948).
25. WILLS, L. Zitat nach Diesing.

Zum Schluß meiner Ausführungen möchte ich nicht versäumen, dem
Herrn Oberarzt der Medizinischen Poliklinik Mainz,
Herrn Priv. Doz. Dr. med. Friederici, für das freundlicherweise
überlassene Thema und die jederzeit hilfreiche Unterstützung bei
der Abfassung dieser Arbeit herzlichst zu danken.

LEBENS LAUF

- 1937, am 22. Juli, wurde ich als erstes Kind des Versicherungsangestellten August Brakel und seiner Ehefrau Helene Brakel, geb. Witte, in Hamburg geboren. 1940 verlegten wir unseren Wohnsitz nach Breslau.
- 1944 begann ich hier mit dem Besuch der Grundschule. Im Januar 1945 mußten wir infolge der Kriegseignisse Breslau verlassen und kamen nach Zwickau. Hier setzte ich den Besuch der Grundschule fort.
- 1952 bestand ich die Abschlußprüfung. Danach besuchte ich vier Jahre den naturwissenschaftlichen Zweig der Käthe-Kollwitz-Oberschule in Zwickau.
- 1956, im Mai, legte ich die Reifeprüfung ab. Anschließend schrieb ich mich an der Karl Marx Universität in Leipzig für das Studium der Medizin ein.
- 1957 bestand ich das Vorphysikum. In Leipzig studierte ich drei Semester.
- 1958, im Januar, verließ unsere Familie (meine Mutter, meine Brüder Günter, geb. 1942, und Dieter, geb. 1947 und ich - mein Vater war 1957 verstorben) die Ostzone und zog nach Wiesbaden. An der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz setzte ich mein Studium fort.
- 1959 bestand ich hier das Physikum,
- 1962, im Juli, das medizinische Staatsexamen. Zur Zeit leiste ich meine Medizinalassistentenzeit ab.

